

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

337

ANNÉE 1920

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Gaston LARUE

Né à Brantôme (Dordogne), le 11 mai 1890
Ancien Interne des Hôpitaux de Reims
Ancien Prosecteur à l'Ecole de Médecine de Reims

ETUDE TOXICOLOGIQUE

DE LA

PARALDEHYDE

SON DOSAGE — SA DISTRIBUTION DANS L'ORGANISME

Président : M. BALTHAZARD, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 15

1920

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

337

ANNÉE 1920

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Gaston LARUE

Né à Brantôme (Dordogne), le 11 mai 1890

Ancien Interne des Hôpitaux de Reims

Ancien Prosecteur à l'École de Médecine de Reims

ETUDE TOXICOLOGIQUE

DE LA

PARALDEHYDE

R. UNIV. SON DOSAGE — SA DISTRIBUTION DANS L'ORGANISME

BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Président : M. BALTHAZARD, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 15

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHEL
Physique médicale	N.
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	M. LABBÉ
Pathologie médicale	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale.	GOSSET
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Opérations et appareils.	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	P. CARNOT
Hygiène	LÉON BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET
	QUENU
	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	A. BROCA
Clinique thérapeutique.	ALBERT ROBIN
Clinique oto-rhino-laryngologique.	P. SEBILEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	LABBE (H.)	MOCQUOT	ROUVIERE
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ(A.)
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	SICARD
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TANON
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TERRIEN
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTIER	VILLARET
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	ZIMMERN
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

*En témoignage de mon ineffable
reconnaissance filiale.*

A MA FEMME

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES MAITRES

DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE ET DE L'HÔTEL-DIEU DE REIMS

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur BALTHAZARD

*A la bienveillante direction de
qui je dois ce travail. Hommage
de ma reconnaissance respec-
tueuse.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÉTUDE TOXICOLOGIQUE DE LA PARALDEHYDE

SON DOSAGE - SA DISTRIBUTION DANS L'ORGANISME

INTRODUCTION

A la fin du dernier siècle, les biologistes se sont activement préoccupés des modifications subies dans l'organisme par l'alcool et de leurs recherches sont nées trois théories :

La première établie par Bouchardat et Sardas, d'après laquelle l'alcool est complètement oxydé dans l'organisme par transformations successives en aldéhyde, acide acétique, gaz carbonique et eau, et cela, quelle que soit la quantité ingérée.

La deuxième défendue par Lallemand et Duroy qui affirment que l'alcool s'élimine totalement et en nature par les divers émonctoires.

Enfin d'après une troisième théorie, plus éclectique, l'alcool serait complètement oxydé quand il traverse

l'organisme en petite quantité ; oxydé en partie seulement si l'ingestion a été abondante.

Auprès des alcools se rangent toute une catégorie de corps chimiques dits aldéhydes qui peuvent être considérés comme des alcools privés d'hydrogène par oxydation.

Il nous a paru intéressant de faire quelques recherches expérimentales sur le sort intra-organique de ces composés d'autant plus voisins des alcools qu'en dehors de leur parenté chimique il est pratiquement courant d'en retrouver les réactions qualitatives dans les alcools du commerce.

Après quelques tâtonnements nous nous sommes arrêtés, pour des raisons de facilité technique, à l'étude d'un de ces composés, très en honneur autrefois dans la thérapeutique surtout en Angleterre et abandonné, peut-être à tort, à savoir : la paraldéhyde.

Nous nous sommes attachés surtout à vérifier expérimentalement le fait vraisemblable *a priori*, que les aldéhydes obéissent dans l'organisme, aux mêmes lois que les alcools, et nous avons répété avec la paraldéhyde les expériences pratiquées avec l'alcool, par M. Nicloux, dont nous avons utilisé la technique si simple et si élégante pour tous nos dosages.

Dans un premier chapitre de cette thèse nous relate-rons brièvement les principaux travaux exécutés tant en France qu'à l'étranger, sur les propriétés thérapeutiques et toxiques de ce médicament.

Et dans une deuxième partie nous rapporterons les résultats de nos expériences personnelles, entreprises

en vue surtout d'établir le sort quantitatif de la paral-
déhyde *in-vivo* ; de déterminer son mode de distribu-
tion dans l'organisme et la durée de sa disparition,
beaucoup plus que de rechercher ses effets physiolo-
giques immédiats très complètement étudiés en
Angleterre par le Professeur John Gordon et en France
par M. le Professeur Pouchet.

PARALDÉHYDE

La paralaldéhyde découverte par Weidenbusch a été introduite dans la thérapeutique en 1883 par Cervello de Palerme. Elle peut être considérée comme un polymère de l'aldéhyde qui sous l'influence de l'acide chlorhydrique à froid se transforme en un polymère solide : la metaldéhyde, et en un polymère liquide à la température ordinaire : la paralaldéhyde $(C^2 H^3 O)^3 - H^2 O$.

La paralaldéhyde est un liquide incolore aromatique, d'une saveur âcre ayant une odeur de pomme reinette, soluble dans neuf fois son volume d'eau à froid, moins soluble dans l'eau chaude ; fondant à $10^{\circ}5$; bouillant à 124° , densité $D = 0,998$ à 15° ; inflammable, elle est de plus très instable, d'où la nécessité de la conserver à l'abri de l'air et de l'humidité.

De nombreux auteurs ont recherché ses effets physiologiques et la connaissance de ses effets toxiques est résultée de l'ingestion accidentelle de doses élevées du médicament dont nous rapporterons plus loin quelques cas.

En France, Berger, Dujardin-Beaumetz ont publié les résultats de leurs essais qui témoignent en faveur

des effets hypnotiques de cette substance, mais démontrent aussi l'impossibilité de provoquer le sommeil chez les malades, en présence de vives douleurs.

Une dizaine de minutes après l'ingestion de paralaldéhyde les malades de Dujardin-Beaumetz « accusent une certaine ivresse, puis celle-ci fait place à un sommeil agréable, calme et persistant pendant quatre à huit heures ; aucun accident au réveil mais l'haleine exhale une forte odeur d'aldéhyde ».

Les 80 cas de Berger se divisent en trois groupes :

a) Dans 9 cas le sommeil fut prompt et dura plusieurs heures.

b) Dans 42 cas le sommeil dura une ou deux heures.

c) Dans 19 cas l'ingestion ne fut suivie d'aucun effet.

M. le Professeur Pouchet attribue le pouvoir hypnotique de la paralaldéhyde à son action sur l'axe gris encéphalo-médullaire, et établit, d'accord en cela avec tous les auteurs, que les doses modérées ne provoquent ni anesthésie, ni analgésie, mais que consécutivement à l'ingestion de doses fortes il se produit une abolition de l'excitabilité réflexe de la moelle avec dépression du sympathique d'où myosis, puis atteinte des couches bulbo-médullaires d'où abaissement de la pression sanguine et vaso-dilatation paralytique.

En Angleterre, M. John Gordon, qui a fait en 1889 une étude très complète des effets de la paralaldéhyde, a expérimenté sur six enfants auxquels il donnait pendant trois jours de la paralaldéhyde, puis il laissait ses

sujets au repos pendant trois jours, cette pause était suivie d'une nouvelle prise et ainsi de suite.

Sur les six enfants soumis aux essais, trois ne purent achever les expériences et l'auteur rapporte les conclusions suivantes au sujet de la drogue :

1° Action rapide, les malades s'endormaient dix minutes en moyenne après la prise de 40 gouttes de drogue ;

2° Pas de période marquée d'excitation ;

3° Les malades peuvent être éveillés sans impression désagréable ;

4° Le sommeil produit est calme avec respiration légèrement ralentie ;

5° Pas de dépression cardiaque ;

6° Pas de désordres digestifs sauf une action légèrement laxative ;

7° Diminution de l'excitabilité réflexe de la moelle ;

8° Pas d'accoutumance ;

9° Pas d'effets sur la sécrétion des chlorures de l'urine mais accroissement de l'excrétion de l'urée.

L'auteur rapporte en outre que l'urine de ses sujets présentait une odeur évidente de paraldéhyde quand la dose ingérée avait dépassé 40 gouttes, et propose d'utiliser les propriétés analgésiques de la drogue sur la muqueuse vésicale irritée.

En Italie, Cervello, Lusano et Albertini expérimentèrent en 1889 sur des chiens et constatèrent que prise à dose modérée la paraldéhyde entraîne une diminution des mouvements respiratoires, puis, si la dose a été suffisante une cessation de ces mouvements qui précède

l'arrêt de l'activité cardiaque, si bien que si l'on entretient l'hématose par la respiration artificielle, l'animal ne meurt pas.

Hénocque pratiquant des injections à doses moyennes de paraldéhyde à des cobayes et à des lapins détermina le sommeil mais sans analgésie, ni anesthésie, il constata de plus des accidents locaux graves au niveau des points d'injections.

En Allemagne Langreuter, Kraft-Ebing et Franz-Erben publièrent les résultats de leurs constatations et ce dernier en particulier se plaçant sur le terrain toxicologique écrivit :

« L'aldéhyde ordinaire (CH^3CHO) qui prend naissance par oxydation de l'alcool est un liquide facilement évaporable. Ses vapeurs agissent d'une manière néfaste sur les travailleurs dans les fabriques de vinaigre artificiel, elles excitent fortement les muqueuses et déterminent, quand elles sont concentrées, des accès de suffocation et de la toux. Les mêmes travailleurs présentent des cirrhoses hépatiques, ainsi que des néphrites.

Brokhaus rapporte qu'après l'ingestion de dix gouttes dans 200 grammes de vin, il a observé des brûlures de la bouche, du pyrosis, des brûlures d'estomac, des vertiges, des accès de suffocation et un abattement général considérable.

L'aldéhyde se trouve en plus faible quantité dans les vins jeunes que dans les vins vieux, moins capiteux. C'est en plus un poison méthémoglobinisant.

En thérapeutique, on emploie assez souvent un poly-

mère de l'aldéhyde : la paraldéhyde, d'une fluidité aqueuse. La paraldéhyde est rapidement résorbée après une période d'excitation portant sur le cerveau ; les vaisseaux sanguins et les pupilles subissent une dilatation d'origine centrale.

Après l'ingestion de fortes doses la respiration est paralysée et la mort survient. L'action sur le cœur ne se manifeste que par l'absorption de doses extrêmes.

Comme actions secondaires, des doses thérapeutiques de paraldéhyde déterminent des sueurs, des rougeurs érysipéloïdes de la peau, de la sécheresse du gosier, des brûlures dans le pharynx et dans l'estomac ainsi que des nausées, des coliques, des palpitations, de l'angoisse, de l'ivresse, du délire ; comme effets tardifs quelques maux de tête, de l'agitation et des vertiges.

Un usage plus prolongé détermine un état semblable à l'alcoolisme chronique, on note de la dénutrition, de l'anémie, de l'albuminurie, de la cylindrurie, un pouls faible et irrégulier, des palpitations, de la paresthésie, une faiblesse musculaire excessive, des tremblements, des troubles de la parole, des hallucinations, des illusions et du délirium-tremens, une suppression de la conscience et de l'intelligence, un sentiment d'angoisse et de l'insomnie.

Comme accident au cours des périodes d'abstinence on note du délire, des hallucinations, des crises épileptiformes, névralgies, collapsus.

Dans un cas de Kraft-Ebing des doses d'au moins 40 grammes par jour ont été absorbées pendant un an. »

L'auteur rapporte ensuite les cas de Drage et de Mackensie avec lesquels nous allons ouvrir le chapitre de Toxicologie.

Nous n'avons pas retrouvé d'étude toxicologique systématique de la paraldéhyde et les renseignements fournis par les auteurs à ce sujet traduisent tous des cas d'intoxications accidentelles.

C'est ainsi que Mackensie rapporte dans le *British medical journal* de 1891 que le 29 septembre il est appelé auprès d'une malade que son mari ne pouvait éveiller. « En entrant, dit-il, je sentis la paraldéhyde et son haleine en avait une forte odeur, sa figure était légèrement rouge, les pupilles étaient modérément contractées et insensibles à la lumière ; le pouls à 120, la respiration à 40, la peau était chaude, l'inconscience et la résolution musculaire étaient complètes ; la nuit précédente à 11 heures, elle avait pris trois onces et demie de paraldéhyde (115 gr. environ). Elle fut traitée par la strychnine (injections hypodermiques) il lui fut administré un lavement de gelée de bœuf peptonisée, puis on eut recours aux vapeurs d'ammoniaque et à l'électricité faradique.

A 10 heures du matin elle était dans le même état.

A 3 heures de l'après-midi le pouls était imperceptible, la respiration très rapide et de nombreux râles bulleux apparurent dans tout le poumon droit.

A 4 heures, le pouls redevint perceptible et la respiration à 60.

A 6 heures, de nouvelles inhalations d'ammoniaque produisirent un léger effet, mais elle demeura incons-

ciente ; l'urine extraite par sondage fut reconnue saturée de paraldéhyde.

A minuit, la respiration était stertoreuse et la figure très congestionnée.

Le lendemain à 5 heures du matin, réveil relatif.

A 9 heures elle ouvrit les yeux mais elle était encore incapable de parler.

Depuis ce temps elle continua à aller de mieux en mieux jusqu'à 4 heures où elle put répondre à une question posée.

Elle fut donc trente quatre heures avant d'ouvrir les yeux et de quarante et une heures avant d'être assez éveillée pour comprendre et répondre à une simple question. »

Saward dans *The Lancet* de 1902 rapporte le cas d'une femme de quarante-trois ans, atteinte de cancer utérin qui absorba à minuit, par inadvertance, une once de paraldéhyde (31 gr.).

Un quart d'heure après, la bouche et le pharynx étaient remplis de mucus.

A 1 h. 15 : Respiration : 32, pouls : 114, malade subconsciente mais incapable de mouvements volontaires, les pupilles réagissent à la lumière et à l'accommodation.

A 2 h. 15 : administration de strychnine et de digitale, pouls : 124 l'inconscience est complète et le réflexe cornéen supprimé.

A 3 h. 1/2, la respiration est courte, le pouls est à 120, subconscience, avec légère sensibilité à la douleur.

A 5 h. 1/2, le pouls est faible et la respiration toujours courte. La malade fut traitée par la strychnine et

l'alcool, et en vingt-quatre heures elle fut guérie des mauvais effets d'une once de paraldéhyde non diluée ; mais elle présente des brûlures légères de la bouche avec gonflement de la langue.

Enfin, Noer de New-York rapporte le cas d'un homme qui, absorbant 10 grammes de paraldéhyde à la fois, ne présenta aucun accident sérieux sauf une légère tendance au délire avec accélération passagère du pouls.

En Allemagne, Kraft-Elbing signale le cas étrange d'une femme qui put prendre quotidiennement pendant plus d'un an 40 grammes de paraldéhyde.

Goodmann rapportait en 1890 le cas extraordinaire d'une femme albuminurique qui prit, à doses croissantes, jusqu'à 18 onces (540 gr.) de paraldéhyde en vingt-quatre heures et qui n'en mourut point.

En opposition à ces cas heureux où des doses invraisemblables furent impunément absorbées, nous relatons le cas de Drage se rapportant à une femme de quarante-six ans qui mourut en trente-trois heures, après une absorption de 52 grammes ; et nous rappellerons que les doses thérapeutiques ne peuvent, selon les auteurs, dépasser 4 à 8 grammes, en vingt-quatre heures pour un adulte masculin.

Il résulte de cet exposé rapide des travaux effectués, tant en France qu'à l'étranger, que si les effets physiologiques de la paraldéhyde sont bien connus et que si, grâce à des accidents, on a pu assez rigoureusement en déterminer la toxicité, nous n'avons pas retrouvé de traces, dans la littérature, de recherches ayant trait aux dosages des aldéhydes en général, pas plus que de

la paralaldéhyde dans les différentes humeurs ou viscères au cours des heures qui en suivent l'ingestion. Sans doute les chercheurs ont-ils été rebutés pour ces corps, comme pour le dosage de l'alcool, par les techniques compliquées qui ont précédé l'apparition de la méthode de M. Nicloux.

C'est grâce à cette méthode, scrupuleusement appliquée, que nous avons pu, opérant sur le chien avec de la paralaldéhyde, déterminer par une série d'expériences que nous allons, maintenant, rapporter :

- 1° Sa vitesse d'absorption ;
 - 2° Son mode de répartition dans les différents viscères et dans le sang ;
 - 3° La durée de sa combustion intra-organique ;
 - 4° Sa dose mortelle rapportée au kilogramme d'animal.
-

RÉACTIONS QUALIFICATIVES ET DOSAGES

Nous nous sommes servis pour rechercher qualitativement la paraldéhyde de trois réactifs :

1° *Le réactif Schiff* ou *bisulfite de rosaniline* que l'on prépare en mélangeant 200 grammes d'eau et 30 centimètres cubes de solution de fuschine au 1/1.000 et en ajoutant 20 centimètres cubes de bisulfite de soude à 30 degrés Beaumé, puis 3 centimètres cubes d'acide sulfurique à 66 degrés Beaumé.

En ajoutant à 10 centimètres cubes de la dilution d'aldéhyde, 4 centimètres cubes de réactif de Schiff on obtient, en quelques minutes, une coloration violette, d'autant plus intense que la teneur en aldéhyde est plus grande.

La sensibilité de ce réactif est variable selon les aldéhydes employés et alors qu'avec des solutions d'aldéhydes formique ou éthylique à 1 pour 4.000 il se produit encore une coloration rose atteignant son maximum d'intensité en une demi-heure ; les solutions de paraldéhyde à 1 pour 30 limitent la sensibilité du réactif.

2° *Le réactif de Nessler* qui est une solution alcaline d'iodure double de mercure de potassium dans un litre

d'eau additionné de 16 grammes de potasse caustique.

Ce réactif donne avec les solutions d'aldéhyde un précipité allant du blanc-jaunâtre au brun-rouge ou au noir, suivant la dilution. En ce qui concerne la paral-déhyde la réaction donnée avec une solution à pour 500 est du même ordre que celle obtenue avec une solution d'aldéhyde formique à 1 pour 10.000.

3° *Nitrate d'argent ammoniacal*. — Si on ajoute dans un tube à essais quelques gouttes d'une solution de nitrate d'argent ammoniacal à une dilution d'aldéhyde, il y a réduction de l'argent et formation soit d'un miroir métallique suivant la proportion d'aldéhyde présent et cela en un temps variant de quelques minutes à vingt-quatre heures. Ce procédé indiqué par Liebig a été modifié par Tollens qui prépare la liqueur suivante, conservée à l'abri de la lumière :

Dissoudre 3 gramme de nitrate d'argent dans 30 gr. d'ammoniaque de densité $D = 0,923$ et ajouter 3 gr. de soude caustique dissous dans 30 grammes d'eau.

Il découle de nos essais, qu'on obtient quasi instantanément, la formation du miroir avec une solution d'aldéhyde formique de 1 p. 1.000, et qu'avec ce corps la réaction est encore très positive avec une solution de 1 pour 120.000, alors qu'avec la paral-déhyde la limite de sensibilité de la réaction est atteinte avec une solution à 1 pour 6.000.

Conclusion. — De ces expériences préliminaires il résulte que la paral-déhyde peut être caractérisée par les réactifs généraux des aldéhydes à condition d'être

recherchée dans des solutions dont la teneur ne soit pas inférieure à :

1 pour 30 si l'on emploie le réactif de Schiff.

1 pour 500 si l'on emploie le réactif de Nessler.

1 pour 6.000 si l'on emploie le nitrate d'argent ammoniacal.

Quantitativement nous avons appliqué pour nos dosages la méthode chimique employée dès 1896 par M. Nicloux pour la recherche de traces d'alcool, dont voici le principe.

« Si dans une solution très diluée d'alcool de teneur inférieure à 2 centimètres cubes pour 1.000 on verse du bichromate de potasse en solution étendue et de l'acide sulfurique, l'alcool est oxydé, le bichromate est réduit et passe à l'état de sulfate de sesquioxyde de chrome, cela proportionnellement à la quantité d'alcool contenu dans la solution, si la quantité de bichromate est insuffisante ou, ce qui revient au même, si l'alcool est en excès, la teinte est vert-bleu, couleur de sulfate de sesquioxyde de chrome étendu. Si, au contraire, ce même bichromate est en petit excès (une ou deux gouttes) la teinte passe au vert-jaune.

Voici la technique opératoire :

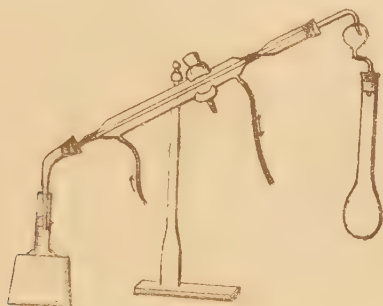
On prépare une solution à 13 gr. 8, par litre de bichromate de potasse cristallisé pur (à ce titre nous avons calculé et pratiquement vérifié qu'il en fallait 1 cmc. pour oxyder la quantité de paraldehyde contenue dans 5 cmc. d'une solution à 10/100) on en remplit une burette graduée en vingtièmes de centimètres cubes, puis on mesure 5 centimètres cubes du liquide que l'on introduit dans un tube à essais. A l'aide de la burette

on verse quelques gouttes de bichromate de potasse, puis on ajoute 4 à 6 centimètres cubes d'acide sulfurique à 66 degrés Beaumé ; quoique la solution s'échauffe fortement on porte à l'ébullition pendant une ou deux minutes, à ce moment si la quantité de bichromate a été suffisante pour oxyder toute la paralaldéhyde le liquide passe du vert-bleu au vert-jaune ; si non on additionne du bichromate jusqu'au vert-jaune persistant.

M. Nieloux recommande, pour avoir confirmation du chiffre ainsi obtenu de reprendre 5 centimètres cubes de liquide et d'y ajouter en une fois la quantité précédente de bichromate de potasse moins $1/20$ de centimètre cube. Le tube devra être *vert-bleu*. Même opération sur 5 centimètres cubes du liquide à titrer avec $1/20$ de centimètre cube en plus du précédent. Le tube devra être *vert-jaune*. Enfin si les solutions contiennent plus de 20 00 de paralaldéhyde, on les étendra de manière à ramener leur teneur au-dessous de 20/100.

Pour effectuer nos distillations nous nous sommes servis de l'appareil de Kjeldahl, modifié par Wagner, qui se compose comme le montre la figure ci-dessous d'un ballon à long col, relié par l'intermédiaire du dispositif de Wagner, à un tube de condensation autour duquel on entretient une circulation d'eau froide. Le distillatum est recueilli dans une éprouvette graduée au fond de laquelle on a laissé quelques centimètres cubes d'eau distillée de façon à éviter les pertes des premières vapeurs, très chargées en paralaldéhyde.

De même que nous avons recherché systématiquement la sensibilité de la paraldéhyde à ses différents réactifs qualitatifs, nous avons, dans une série d'expériences préliminaires, soumis à la distillation dans cet appareil des solutions titrées de paraldéhyde en milieux successivement neutre, basique et acide.



I. — Distillation en milieu neutre

On prend :

25 centimètres cubes de solution de paraldéhyde à 20/100.

75 centimètres d'eau distillée.

On recueille un premier distillatum de 25 centimètres cubes puis un second distillat de 25 centimètres cubes.

Recherches :

Premier distillat : quantitativement :

Nous procédons pour ce dosage, suivant la technique indiquée plus haut, et dans différents tubes à essais nous ajoutons successivement à 2 cmc. 5 du distillat,

les quantités suivantes de bichromate de potasse et
et d'acide sulfurique :

2 ^{cc} 5 de distillat.	+	1 ^{cc} 20 Cr ² O ⁷ K ²	+	4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= coloration vert-jaune
2 ^{cc} 5	—	+ 1 ^{cc} 05 Cr ² O ⁷ K ²	+	4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= coloration vert-jaune
2 ^{cc} 5	—	+ 0 ^{cc} 95 Cr ² O ⁷ K ²	+	4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= coloration vert-bleue
2 ^{cc} 5	—	+ 1 ^{cc} Cr ² O ⁷ K ²	+	4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= col. <i>vert jaune juste</i>

D'où il résulte que nous sommes en présence d'une
solution de paraldehyde à 2 0/00.

Qualitativement, nous obtenons avec :

Le réactif de Schiff.....	aucune coloration
Le réactif de Nessler.....	précipité léger
Le nitrate d'arg. amm.....	positif en dix minutes

Deuxième distillat, quantitativement :

2^{cc} 5 de distillat. + 1 goutte Cr²O⁷K² + 4^{cc} SO⁴H² = color. vert-jaune

Il n'y a donc plus de traces de paraldehyde dans
cette solution, ce qui est confirmé par l'absence de
toute réaction qualitative.

Conclusion de la première expérimentation. — Lors-
qu'on soumet une solution de paraldehyde à la distilla-
tion en milieu neutre, celle-ci passe tout entière dans
le premier quart du distillatum.

II. — Distillation en milieu acide

On prend de même :

25 centimètres cubes de solution de paraldehyde à
2 0/00.

75 centimètres cubes d'une solution saturée d'acide

picrique. On distille et on recueille, comme plus haut, deux distillats de 25 centimètres cubes.

Premier distillat. Essai quantitatif :

2^{cc} 5 de distillat. + 1^{cc} 10 Cr²O⁷K² + 4^{cc} SO⁴H² = coloration vert-jaune
 2^{cc} 5 — + 0^{cc} 90 Cr²O⁷K² + 4^{cc} SO⁴H² = coloration vert-bleue
 2^{cc} 5 — + 0^{cc} 95 Cr²O⁷K² + 4^{cc} SO⁴H² = col. vert *jaune juste*

Essai qualitatif.

Schiff	négatif
Nessler.....	négatif
Nitrate d'arg. amm.....	positif

Deuxième distillat :

2^{cc} 5 de distillat. + 1 goutte Cr²O⁷K² + 4^{cc} SO⁴H² = color. vert-jaune

Schiff.....	négatif
Nessler	négatif
Nitrate d'arg. amm.....	négatif

Conclusion de la deuxième expérimentation. — Distillée en milieu saturé par l'acide picrique, la paralaldéhyde suit les mêmes lois qu'en milieu neutre.

III. — Distillation en milieu basique

Nous distillons de même :

25 centimètres cubes de solution de paralaldéhyde à 2 0/00.

75 centimètres cubes d'eau distillée additionnée de 2 ou 3 grammes de carbonate de soude en cristaux.

Nous recueillons 25 centimètres cubes qui nous donnent les résultats quantitatifs suivants :

nient, et qu'il est aisé d'éviter par une addition simplement modeste d'acide picrique.

I. — Distillation en présence de sang de porc

Nous opérons sur le liquide suivant :

10 grammes de sang de porc frais.

25 grammes de solution de paralaldéhyde à 2 pour 1.000.

25 grammes de solution saturée d'acide picrique.

40 grammes d'eau distillée.

Nous recueillons 25 centimètres cubes de distillat et nous dosons :

2^{cc} 5 de distillat. + 1^{cc} $\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2 + 4^{\text{cc}}\text{SO}^4\text{H}^2 =$ coloration vert jaune

2^{cc} 5 — + 0^{cc} 90 $\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2 + 4^{\text{cc}}\text{SO}^4\text{H}^2 =$ coloration vert-bleue

2^{cc} 5 — + 0^{cc} 05 $\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2 + 4^{\text{cc}}\text{SO}^4\text{H}^2 =$ col. *vert jaune juste*

Avec les réactifs qualitatifs nous obtenons :

Schiff..... négatif

Nessler..... légèrement positif

Nitrate d'arg. amm..... positif

II. — Distillation avec urine humaine fraîche

Nous mélangeons et distillons :

25 grammes d'urine.

25 grammes de solution de paralaldéhyde à 2 pour 1.000.

25 grammes de solution saturée d'acide picrique.

25 grammes d'eau distillée

Résultats sur le premier distillat de 25 centimètres

2^o 5 de distillat. — 1^o $\text{Cr}^{+3}\text{O}^{+3}\text{K}^+$ + 4^o SO^{+4}H^+ = coloration vert-jaune
 2^o 5 — — 0^o 90 $\text{Cr}^{+3}\text{O}^{+3}\text{K}^+$ + 4^o SO^{+4}H^+ = coloration vert-bleue
 2^o 5 — — 0^o 95 $\text{Cr}^{+3}\text{O}^{+3}\text{K}^+$ + 4^o SO^{+4}H^+ = col. *vert-jaune juste*

Schiff. négatif
 Nessler lentement positif
 Nitrate d'arg. amm. . . positif

Conclusion : Mêlée aux milieux liquides organiques, la paraldehyde distille suivant les mêmes lois que dans les différents milieux chimiques.

Pour distiller en présence d'éléments organiques solides, nous avons, selon les indications de M. Nieloux, réduits ces éléments en une bouillie très fine (il y a là un point technique important qu'il est nécessaire d'observer strictement).

III. — Distillation en présence du foie de cheval haché

Nous faisons un mélange de :

10 grammes de foie de cheval haché.

25 grammes de solution de paraldehyde à 2 pour 1.000.

25 grammes de solution saturée d'acide picrique.

40 grammes d'eau distillée.

Nous distillons et recueillons 25 centimètres cubes avec lesquels nous obtenons les résultats suivants :

2^o 5 de distillat. — 1^o $\text{Cr}^{+3}\text{O}^{+3}\text{K}^+$ + 4^o SO^{+4}H^+ = coloration vert-jaune
 2^o 5 — — 0^o 90 $\text{Cr}^{+3}\text{O}^{+3}\text{K}^+$ + 4^o SO^{+4}H^+ = coloration vert-bleue
 2^o 5 — — 0^o 95 $\text{Cr}^{+3}\text{O}^{+3}\text{K}^+$ + 4^o SO^{+4}H^+ = col. *vert-jaune juste*

Schiff. négatif
 Nessler. légèrement positif
 Nitrate d'arg. amm. . . positif

IV. — Distillation en présence de cerveau de mouton

A 20 grammes de cerveau de mouton nous ajoutons :

20 grammes de solution de paraldehyde à 2 pour 1.000.

40 grammes de solution saturée d'acide picrique.

Après distillation nous recueillons 20 centimètres cubes avec lesquels nous effectuons le dosage :

2 ^{cc} 5 de distillat. + 1 ^{cc} $\text{Cr}^2\text{O}^3\text{K}^2$ + 4 ^{cc} SO^4H^2 = coloration vert-jaune
2 ^{cc} 5 — + 0 ^{cc} 95 $\text{Cr}^2\text{O}^3\text{K}^2$ + 4 ^{cc} SO^4H^2 = coloration vert-jaune
2 ^{cc} 5 — + 0 ^{cc} 85 $\text{Cr}^2\text{O}^3\text{K}^2$ + 4 ^{cc} SO^4H^2 = coloration vert-bleue
2 ^{cc} 5 — + 0 ^{cc} 90 $\text{Cr}^2\text{O}^3\text{K}^2$ + 4 ^{cc} SO^4H^2 = col. vert-jaune juste

Nous n'avons pas procédé dans ce cas aux vérifications qualitatives.

Conclusion : De cette seconde série d'expériences qui ont porté sur la distillation de paraldehyde en présence de matières organiques liquides ou solides fraîches nous concluons que la paraldehyde ne subit pas de modifications qualitatives et qu'elle reste soumise en présence de ces corps aux mêmes lois, quant à sa distillation, que dans les divers milieux chimiques.

Après cette étude du mode de distillation de la paraldehyde dans les différents milieux nous avons abordé une série d'expériences sur l'animal.

Tous nos essais ont porté sur le chien et ont été pratiqués, dans la mesure du possible, sur des animaux du même poids et d'apparence vigoureuse.

Les conclusions des différents auteurs que nous

avons reportés plus haut, n'ayant pu nous fixer d'une façon précise, sur la toxicité de la drogue, nous avons dû tâtonner pour établir la dose mortelle rapportée au kilogr. d'animal et la détermination de ce chiffre fera l'objet de l'une de nos conclusions.

EXPERIENCE 1

A 11 h. 30 du matin nous introduisons à l'aide d'une sonde œsophagienne, dans l'estomac d'un chien du poids de 11 kgr. 200 une solution de paraldéhyde contenant 6 grammes de la drogue par kilogr. d'animal, soit 67 gr. 2 de paraldéhyde dissouts dans 600 centimètres cubes d'eau.

A 11 h. 45 l'animal s'endort après une période d'excitation, analogue à celle que l'on observe chez l'homme au début de la chloroformisation, mais à ce moment ni le rythme cardiaque, ni le nombre des mouvements respiratoires ne sont modifiés.

A midi l'animal présente une résolution musculaire complète avec anesthésie totale, le réflexe cornéen est supprimé et le nombre de battements cardiaques initialement à 130 tombe à 110, la respiration se ralentit et devient plus superficielle.

A 13 heures, l'animal ne présente plus que 65 pulsations et 9 mouvements respiratoires par minute.

Ce ralentissement ne fait que s'accroître jusqu'à 13 h. 30, moment où l'animal succombe.

Autopsie. — L'examen des organes en place, ne nous montre aucune modification macroscopique, si ce n'est pour le cœur qui est fortement dilaté et arrêté en diastole.

Nous recueillons successivement pour analyse :

25 grammes de sang du cœur gauche et de l'aorte.

25 grammes de sang du cœur droit et de la veine cave inférieure.

25 grammes de poumon.

25 grammes de foie.

25 grammes de rein.

25 grammes de rate.

25 grammes de cerveau.

Enfin il reste dans l'estomac 600 grammes d'un liquide verdâtre, transparent et légèrement filant, dont nous faisons d'abord l'examen dans le but de savoir quelle quantité de paralaldéhyde a été absorbée par l'animal.

1° Dosage de la paralaldéhyde dans le contenu gastrique

A 25 grammes de contenu gastrique nous ajoutons :

25 grammes d'une solution saturée d'acide picrique ;

50 grammes d'eau distillée.

Nous recueillons un distillatum de 50 centimètres cubes.

Comme cette solution est trop concentrée, nous l'étendons suivant la technique indiquée à raison de 1 centimètre cube de distillatum pour 49 centimètres cubes d'eau distillée. Nous obtenons ainsi une solution très diluée qui nous a permis d'analyser par le procédé habituel.

Nos résultats sont :

2 ^{cc} 5 de distillat.	+	0 ^{cc} 50 Cr ² O ³ K ²	+ 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= intense col. vert-jaune
2 ^{cc} 5	—	+ 0 ^{cc} 20 Cr ² O ³ K ²	+ 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= coloration vert-bleue
2 ^{cc} 5	—	+ 0 ^{cc} 25 Cr ² O ³ K ²	+ 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= col. <i>vert-jaune juste</i>

Notre solution contient donc 0 cmc. 50 0/00 de paralaldéhyde, et comme c'est une dilution au 1/100 par rapport à la teneur initiale du liquide gastrique, ce dernier contient donc 50 centimètres cubes 0/00 de paralaldéhyde.

Comme nous en avons trouvé 600 grammes nous déduisons que la quantité de paralaldéhyde qu'il contenait est de :

$$\frac{50 \times 600}{1000} = 30 \text{ cc.}$$

Comme la densité de la paralaldéhyde peut être pratiquement considérée comme égale à 1, nous pouvons dire que la quantité absorbée par l'animal a été de 67 gr. 2 — 30 = 37 gr. 2.

Et nous pouvons conclure que la dose mortelle pour le chien en deux heures est représentée par la formule

$$\frac{Q_a}{p} \text{ soit : } \frac{37,2}{11,2} = 3,32 \text{ par kg d'animal}$$

Les réactions qualitatives essayées:

a) Sur le distillatum initial de 50 centimètres cubes.

Schiff..... très positif

Nessler..... très positif

Nitrate d'arg. amm..... très positif

b) sur la dilution au 1/100 :

Schiff..... négatif

Nessler..... positif

Nitrate d'arg. amm..... positif

2° Dosage de la paralaldéhyde dans le sang du cœur gauche et de l'aorte

Procédant de même avec :

25 grammes de sang.

25 grammes de solution saturée d'acide picrique.

25 grammes d'eau distillée.

Nous recueillons 50 centimètres cubes qui nous donnent les chiffres suivants :

a) Quantitativement.

2^{cc} 5 de distillat. + 0^{cc} 50 Cr³ O⁷ K² + 4^{cc} SO⁴ H² = coloration vert-bleue

2^{cc} 5 — + 0^{cc} 75 Cr² O⁷ K² + 4^{cc} SO⁴ H² = col. verte-jaune int.

2^{cc} 5 — + 0^{cc} 60 Cr² O⁷ K² + 4^{cc} SO⁴ H² = col. *vert-jaune juste*

b) Qualitativement :

Schiff..... négatif

Nessler..... négatif

Nitrate d'arg. amm..... positif.

3° Distillation du sang du cœur droit et de la veine cave inférieure

25 grammes de sang.

25 grammes de solution saturée d'acide picrique.

50 grammes d'eau distillée.

Nous recueillons 50 centimètres cubes.

Résultats :

2 ^{cc} 5	de distillat.	+ 0 ^{cc} 50 Cr ² O ⁷ K ²	+ 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= non viré au v.-jaune
2 ^{cc} 5	—	+ 0 ^{cc} 80 Cr ² O ⁷ K ²	+ 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= très viré
2 ^{cc} 5	—	+ 0 ^{cc} 77 5 Cr ² O ⁷ K ²	+ 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= viré juste

Qualitativement :

Schiff.....	negatif
Nitrate d'arg. amm.....	positif

4^o Distillation du cerveau

Opérant toujours sur :

25 grammes de cerveau réduit en une bouillie fine auxquels

nous ajoutons :

25 grammes de solution saturée d'acide picrique.

50 grammes d'eau distillée.

Nous recueillons 50 centimètres cubes et dosons :

2 ^{cc} 5	de distillat.	+ 0 ^{cc} 50 Cr ² O ⁷ K ²	+ 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	très viré
2 ^{cc} 5	—	+ 0 ^{cc} 45 Cr ² O ⁷ K ²	+ 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	viré
2 ^{cc} 5	—	+ 0 ^{cc} 35 Cr ² O ⁷ K ²	+ 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	non viré
2 ^{cc} 5	—	+ 0 ^{cc} 40 Cr ² O ⁷ K ²	+ 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	viré juste

Les réactifs qualitatifs nous donnent :

Schiff.....	positif
Nitrate d'arg. amm.....	positif

5^o Distillation du foie

25 grammes de foie réduit en bouillie.

25 grammes de solution saturée d'acide picrique.

50 grammes d'eau distillée.

On recueille 50 centimètres.

Dosage :

2 ^{cc} 5	de distillat.	+ 0 ^{cc} 50 Cr ² O ⁷ K ²	+ 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= non viré
2 ^{cc} 5	—	+ 0 ^{cc} 60 Cr ² O ⁷ K ²	+ 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= viré
2 ^{cc} 5	—	+ 0 ^{cc} 55 Cr ² O ⁷ K ²	+ 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= viré juste

Schiff.....	négatif
Nitrate d'arg. am.....	positif

6° Distillation de la rate

25 grammes de rate réduite en bouillie
25 grammes de solution saturée d'acide picrique.
50 grammes d'eau distillée.
On distille et on recueille 50 centimètres cubes.

Résultats quantitatifs :

2 ^{cc} 5 de distillat	+ 0 ^{cc} 60Cr ² O ⁷ K ² + 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= viré
2 ^{cc} 5 —	+ 0 ^{cc} 50Cr ² O ⁷ K ² + 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= non viré
2 ^{cc} 5 —	+ 0 ^{cc} 55Cr ² O ⁷ K ² + 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= viré juste

Résultats qualitatifs :

Schiff.....	négatif
Nitrate d'arg. amm.....	positif

7° Distillation du rein

De même nous distillons :
25 grammes de rein.
25 grammes de solution saturée d'acide picrique.
50 grammes d'eau distillée.
Nous recueillons 50 centimètres cubes et dosons :

2 ^{cc} 5 de distillat.	+ 0 ^{cc} 60Cr ² O ⁷ K ² + 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	viré
2 ^{cc} 5 —	+ 0 ^{cc} 50Cr ² O ⁷ K ² + 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	non viré
2 ^{cc} 5 —	+ 0 ^{cc} 525Cr ² O ⁷ K ² + 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	viré juste

Schiff.....	négatif
Nitrate d'arg. amm.....	positif

8° Distillation du poumon

Suivant la même technique nous distillons :
25 grammes de poumon.
25 grammes de solution saturée d'acide picrique.
50 grammes d'eau distillée.
Qui nous donnent les chiffres suivants :

2 ^{cc} 5 de distillat.	+	0 ^{cc} 50Cr ² O ⁷ K ²	+ 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	non viré
2 ^{cc} 5	—	+ 0 ^{cc} 75Cr ² O ⁷ K ²	+ 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	viré
2 ^{cc} 5	—	+ 0 ^{cc} 60Cr ² O ⁷ K ²	+ 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	non viré
2 ^{cc} 5	—	+ 0 ^{cc} 625Cr ² O ⁷ K ²	+ 4 ^{cc} SO ⁴ H ²	viré juste

Avec les réactifs de :

Schiff.....	pas de coloration rouge
Nitrate d'arg. amm.....	form. d'un préc. en dix min.

9° Distillation de muscle

Pour cette opération, il est, plus que pour tout autre, indispensable de hacher finement le tissu à distiller, et cela pour deux raisons :

1° Pour éviter qu'au cours de l'ébullition le tissu musculaire ne s'agglomère en une masse compacte, ce qui peut entraîner des projections avec bris de l'appareil.

2° Parce que la formation de cette masse unique et dure a pour inconvénient d'emprisonner une quantité appréciable de paraldéhyde qui ne distille pas selon le mode habituel.

Cette précaution prise nous avons opéré sur :

25 grammes de tissu musculaire réduit en bouillie fine ;

25 grammes de solution saturée d'acide picrique ;

50 grammes d'eau distillée.

Et recueilli un distillatum de 50 centimètres cubes avec lequel nous allons procéder aux essais :

a) Quantitatif :

2^{cc} 5 de distillat. + 0^{cc}55Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = viré

2^{cc} 5 — + 0^{cc}45Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = non viré

2^{cc} 5 — + 0^{cc}50Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = viré juste

b) Qualitatif :

Schiff: négatif.

Nitrate d'arg. amm. : positif

L'interprétation mathématique de ces différents dosages nous donne les résultats suivants, quant à la teneur de paraldéhyde par kilogramme d'animal.

Sang du cœur gauche et de l'aorte.	2 cme. 40 p. 1000	
Sang du cœur droit et de la veine cave inférieure.	3 cme. 10	—
Poumon.	2 cme. 50	—
Foie.	2 cme. 20	—
Rate.	2 cme. 20	—
Muscle	2 cme.	—
Rein.	2 cme. 10	—
Cerveau.	1 cme. 60	—

Ces résultats nous montrent que la répartition de la paralaldéhyde dans l'organisme obéit aux mêmes lois de diffusion homogène que celles établies par les recherches expérimentales de M. Nicloux pour l'alcool.

Les écarts observés sont, à part ceux présentés entre le sang du cœur droit et du cœur gauche de l'ordre des erreurs que comporte cette technique.

Dans tous les cas les réactifs qualitatifs nous ont permis de caractériser la paralaldéhyde.

Dans aucun cas la réaction de Schiff n'a été positive, sauf avec la distillation de matière cérébrale où nous avons obtenu d'une façon constante dans nos vérifications ou distillations ultérieures la coloration rose, violet caractéristique.

Il ne s'agit pas là d'une transformation de paralaldéhyde en aldéhyde, car les réactions avec le nitrate d'argent et avec le réactif de Nessler ne sont pas modifiées dans leur intensité, et nous devons admettre dans la substance cérébrale la présence de composés non définis capables de donner la réaction de Schiff.

EXPÉRIENCE II

La première expérience sur l'animal nous ayant permis de déterminer le mode de répartition intra-organique de la paralaldéhyde, nous avons, sur un deuxième sujet, cherché à établir *la courbe de son absorption en fonction du temps*.

Pour cela, nous avons fait ingérer à un chien du poids de

9 kilos une quantité deux fois moindre que dans le cas précédent, soit 3 grammes par kilogramme d'animal, donc en tout 27 grammes de paraldéhyde dissouts dans 250 centimètres cubes d'eau distillée.

L'ingestion fut faite à 11 heures du matin, et à 11 h. 25, après une période d'excitation assez vive, l'animal dormait d'un sommeil calme, l'anesthésie était totale et la résolution musculaire complète.

Nous avons, à l'aide d'une aiguille à ponction artérielle introduite dans la fémorale gauche, effectué une série de prises de sang qui nous ont servi au dosage.

Première prise: A 11 h. 35, soit une demi heure après l'ingestion nous prélevons:

13 grammes de sang auxquels nous ajoutons

25 grammes de solution saturée d'acide picrique

62 grammes d'eau distillée.

Nous distillons et recueillons 39 centimètres cubes avec lesquels nous obtenons les chiffres suivants :

2^{cc} 5 de distillat. + 0^{cc}35Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = viré

2^{cc} 5 — + 0^{cc}25Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = non viré

2^{cc} 5 — + 0^{cc}30Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = viré juste

Avec les réactifs qualitatifs habituels, nous avons :

Schiff : négatif

Nitrate d'arg. amm. : positif

Deuxième prise : Une heure après l'ingestion, nous prélevons :

10 grammes de sang,

25 grammes de solution saturée d'acide picrique,

65 grammes d'eau distillée.

Nous recueillons 30 centimètres cubes et dosons :

2^{cc} 5 de distillat. + 0^{cc}40Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = viré

2^{cc} 5 — + 0^{cc}30Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = non viré

2^{cc} 5 — + 0^{cc}35Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = viré juste

Avec les réactifs qualitatifs :

Mêmes résultats que dans l'expérience précédente.

Troisième prise : Trois heures après l'ingestion. Comme plus haut nous distillons :

10 grammes de sang,
25 grammes de solution saturée d'acide picrique,
65 grammes d'eau distillée.

Nous recueillons 30 centimètres cubes et obtenons :

2^{cc} 5 de distillat. + 0^{cc}45Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = viré
2^{cc} 5 — + 0^{cc}40Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = non viré
2^{cc} 5 — + 0^{cc}425Cr³O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = viré juste

Qualitativement :

Schiff : négatif

Nitrate d'arg. amm. : positif

Quatrième prise : Quatre heures après l'ingestion :

10 grammes de sang,
25 grammes de solution saturée d'acide picrique,
65 grammes d'eau distillée.

Nos dosages portant sur un distillatum de 30 centimètres cubes nous donnent :

2^{cc} 5 de distillat. + 0^{cc}50Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = viré
2^{cc} 5 — + 0^{cc}40Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = non viré
2^{cc} 5 — + 0^{cc}425Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = viré juste

Schiff : négatif

Nitrate d'arg. amm. : positif

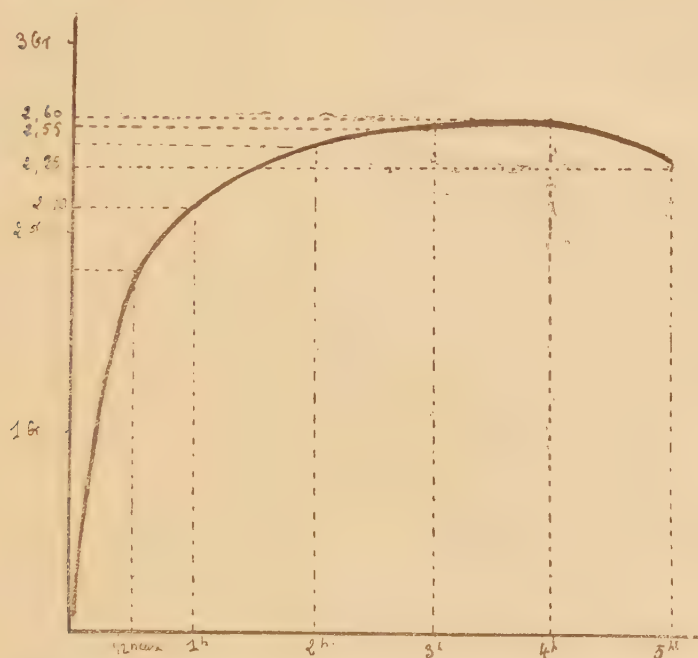
L'animal succombe un peu avant la cinquième heure, après avoir, comme le précédent, présenté un ralentissement graduel du nombre des battements cardiaques et des mouvements respiratoires.

L'interprétation des résultats obtenus aux différents moments qui ont suivi l'absorption de la drogue nous donne donc en rapportant toujours nos dosages au kilogramme d'animal, les chiffres suivants avec lesquels il nous est permis d'établir la courbe ci-dessous :

Au bout d'une demi-heure.	1 cmc. 80 p. 1000
Au bout d'une heure . . .	2 cmc. 10 —
Au bout de trois heures . .	2 cmc. 55 —
Au bout de quatre heures.	2 cmc. 60 —

Cette figure nous permet de constater analytiquement ce que les expérimentateurs avaient judicieusement déduits de leurs observations physiologiques, à savoir :

Que l'absorption de la paraldéhyde est extrêmement rapide puisqu'on en trouve dans le sang les deux tiers de la quantité ingérée après une demi heure et les sept neuvièmes au bout d'une heure.



Nous avons pratiqué l'autopsie de l'animal aussitôt après sa mort et le dosage de la paraldéhyde dans le sang et les viscères nous a donné les résultats suivants :

Bile.	2 cmc. 85 p. 1000
Sang du cœur gauche . . .	2 cmc. 25 —
Sang du cœur droit . . .	1 cmc. 80 —
Cerveau	2 cmc. 25 —
Moelle	2 cmc. 10 —
Foie	2 cmc. 70 —
Rate	2 cmc. 60 —
Poumon	2 cmc. 75 —

Dans tous les cas, sauf avec les distillats de cerveau et de bile nous avons obtenu une réaction de Schiff négative, mais dans les deux cas précités cette réaction a été franchement positive, sans que pour les mêmes distillats les réactifs de Nessler et du nitrate d'argent ammoniacal n'aient donné de précipités plus abondants, ce qui se serait produit s'il s'agissait d'une dépolymérisation de la paraldéhyde.

La pratique de ces distillations nous a permis de mettre au point quelques détails de technique qu'il est nécessaire d'observer : a) Il faut, comme le faisait observer M. Nieloux que les fragments de viscères ou les caillots sanguins soient très complètement dissociés ; b) Il est indispensable de diluer cette bouillie dans une quantité abondante, au moins trois fois son volume de liquide, pour la soumettre à la distillation.

c) S'il est bon de distiller en milieu acide, il faut éviter tout excès d'acide picrique, car la paraldéhyde en présence de ce corps se transforme lentement à froid (dix à douze heures) et rapidement à chaud en aldéhyde.

EXPÉRIENCE III

Après la détermination de la vitesse d'absorption de la paraldéhyde nous avons cherché à résoudre le problème de la durée de son oxydation intra-organique.

Pour cela nous avons introduit dans l'estomac d'un troisième animal une dose de paraldéhyde, que nous supposons ne pas être mortelle, d'après nos calculs précédents, et avons effectués d'heure en heure des prises de sang sur lesquelles ont porté nos dosages.

A 10 h. 40, nous faisons ingérer à un chien du poids de 13 kgr. 600, 1 gr. 80 de paraldéhyde par kilogramme, soit au total 24 gr. 48, dissous dans 250 centimètres cubes d'eau distillée.

A 11 h. 15 l'animal, après avoir présenté une période d'excitation beaucoup moins intense que dans les cas précédents, s'endort d'un sommeil parfaitement calme.

Le pouls à 120 est bien frappé et les mouvements respiratoires sont à 26 par minute.

Nous évitons de faire des prises de sang avant la quatrième heure, puisque l'expérience précédente nous avait fixés jusqu'à ce moment sur le mode d'absorption.

A partir de ce moment nous effectuerons à l'aide d'une aiguille maintenue à demeure dans l'artère fémorale droite les prélèvements suivants :

Première prise. — A 14 h. 40, soit *quatre heures* après l'ingestion :

Nous distillons : 10 grammes de sang.

25 grammes de solution saturée d'acide picrique.

65 grammes d'eau distillée.

Avec 25 centimètres de distillat nous obtenons :

2^{cc} 5 de distillat. + 0^{cc}35Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = viré

2^{cc} 5 — + 0^{cc}30Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = non viré

2^{cc} 5 — + 0^{cc}325Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = *viré juste*

Schiff. négatif

Nitrate d'arg. amm. . . non vérifié

Nessler légèrement positif

Deuxième prise. — A 15 h. 40, soit *cinq heures* après l'ingestion, opération avec les mêmes quantités qui donnent :

2^{cc} 5 de distillat. + 0^{cc}35Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = viré

2^{cc} 5 — + 0^{cc}25Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = non viré

2^{cc} 5 — + 0^{cc}30Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = *viré juste*

Schiff. Négatif

Troisième prise. — A 16 h. 40, soit *six heures* après l'ingestion :

Prélevant toujours : 10 grammes de sang auquel nous ajoutons

25 grammes de solution saturée d'acide picrique.

65 grammes d'eau distillée.

Et recueillant 25 centimètres cubes, nous obtenons les chiffres suivants :

2^{cc} 5 de distillat. + 0^{cc}30Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = viré
 2^{cc} 5 — + 0^{cc}20Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = non viré
 2^{cc} 5 — + 0^{cc}25Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = *viré juste*

Schiff négatif

Quatrième prise. — Sept heures après l'ingestion :

Mêmes dosages portant sur les mêmes quantités nous donnent :

2^{cc} 5 de distillat. + 0^{cc}25Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = viré
 2^{cc} 5 — + 0^{cc}20Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = non viré
 2^{cc} 5 — + 0^{cc}225Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = *viré juste*

Schiff. négatif.

Cinquième prise. — Huit heures après l'absorption :

Un nouveau prélèvement de 10 grammes de sang nous donne dans les mêmes conditions :

2^{cc} 5 de distillat + 0^{cc}25Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = viré.
 2^{cc} 5 — + 0^{cc}15Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = non viré
 2^{cc} 5 — + 0^{cc}20Cr²O⁷K² + 4^{cc}SO⁴H² = *viré juste*

Schiff. négatif.

Après ce prélèvement l'animal qui dort toujours d'un sommeil profond, ne pouvant plus être observé, nous plaçons une ligature sur la fémorale.

Le lendemain matin nous trouvons le chien parfaitement éveillé, complètement valide et se présentant avec des réactions tout à fait normales.

A 10 h. 40, soit exactement *vingt-quatre heures* après l'absorption de la drogue nous faisons une nouvelle prise de 10 grammes de sang dans lesquels nous ne trouvons plus *aucune trace de paraldéhyde*.

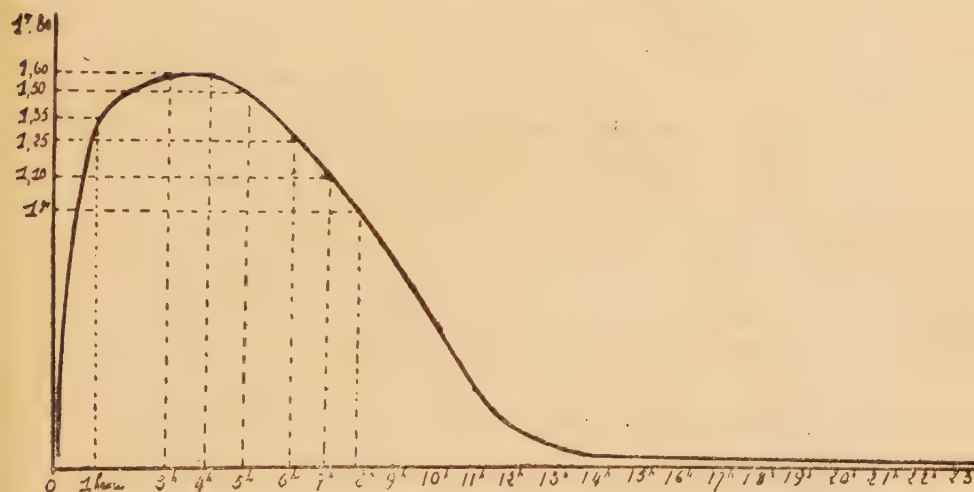
A la même heure nous pouvons recueillir 10 grammes d'urine dans lesquels le dosage nous décèle une quantité de 0 cmc. 30 p. 1000 de paraldéhyde.

Un second dosage pratiqué sur des urines émises *trente et une heure* après l'ingestion nous en montre la *disparition totale*.

En interprétant les résultats obtenus plus haut, nous voyons qu'il existait dans le sang de notre animal les quantités suivantes de paraldéhyde :

4 heures après l'absorption . . .	1 cmc. 60 p. 1000
5 heures — . . .	1 cmc. 50 »
6 heures — . . .	1 cmc. 25 »
7 heures — . . .	1 cmc. 10 »
8 heures — . . .	1 cmc. »
24 heures — . . .	plus de trace

Ces chiffres nous permettent d'établir la courbe de combustion ci-dessous : qui nous montre que si les choses se sont passées dans les mêmes conditions après la huitième heure



qu'avant, ce qui ne nous apparaît pas contestable, le sang de l'animal était complètement débarrassé de paraldehyde au voisinage de la quatorzième heure qui en a suivi l'absorption, d'où nous tirons cette conclusion :

Que la paraldehyde absorbée par le chien à un taux inférieur à 2 grammes par kilogramme d'animal, ne constitue pas pour lui un poison mortel et est entièrement oxydée en moins de quinze heures.

De plus, cette figure nous confirme les résultats obtenus dans l'expérience II à savoir que *c'est au voisinage de la quatrième heure que la teneur du sang en paraldehyde est maxima.*

Enfin nous avons pratiqué une dernière expérience afin de

déterminer avec le plus de précision possible, la dose mortelle de paraldehyde pour l'animal abandonné à ses propres moyens de défense physiologique.

Dans les viscères et les différents liquides organiques des deux premiers sujets qui ont succombé à l'administration de doses élevées de paraldehyde, nous avons trouvé que la moyenne arithmétique était voisine de 2 cmc. 5 par kilogramme.

Il nous a semblé possible de conclure que cette quantité était très voisine de la dose mortelle ce qui nous a été confirmé par l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE IV

A l'animal qui a survécu à l'ingestion d'une dose de 1 gr. 80 de paraldehyde par kilogramme, nous administrons quelques jours plus tard, la drogue à raison de 2 gr. pour 1.000, soit 33 gr. 75 en solution dans 300 centimètres cubes d'eau distillée.

L'ingestion est terminée à 10 heures du matin.

A 10 h. 15 : après une période d'excitation peu intense, l'animal s'endort et son sommeil est parfaitement calme à ce moment :

Pouls : 120 à la minute.

Respiration : 25 mouvements par minute.

A 10 h. 20 : la résolution musculaire est totale, l'anesthésie à la douleur est complète, les reflexes, et en particulier le réflexe cornéen sont abolis, la pupille est fortement dilatée.

A 12 heures : Pouls : 115.

Respiration : 19.

A 13 h. 30 : Pouls : 90.

Respiration : 14.

A 15 heures : Pouls : 84.

A 16 heures : Pouls : 64.

Respiration : 9.

A ce moment, c'est-à-dire six heures après l'ingestion de paraldehyde, nous prélevons par ponction d'une veine super-

ficielle 10 grammes de sang dans lequel le dosage nous décèle :
1 cent. 90 de paraldéhyde pour 1.000.

A 17 heures (7^e heure). L'animal ne présente plus aucun signe de vie, la perception du murmure respiratoire pas plus que des bruits du cœur est impossible.

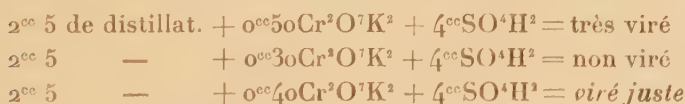
L'autopsie est faite sur le champ, et après enlèvement du plastron sterno-costo-abdominal nous voyons pendant trois minutes quelques contractions cardiaques au travers du péricarde et l'excitation du nerf phrénique droit, au niveau de la veine-cave inférieure, détermine une légère réaction diaphragmatique sous forme de contractions fibrillaires.

Nous ne constatons macroscopiquement aucune lésion viscérale et en particulier les muqueuses œsophagiennes et gastriques sont parfaitement normales.

Il reste dans l'estomac quelques fragments alimentaires et 50 grammes de liquide contenant 10 cme. pour 1.000 de paraldéhyde.

La vessie très fortement distendue contient 250 centimètres cubes d'urine exhalant une odeur très nette de paraldéhyde.

La distillation de 25 grammes d'urine nous a donné les résultats suivants avec un distillat de 25 centimètre cubes.



soit une concentration de 0 cme. 80 pour 1.000.

Devant l'aspect paradoxal de ce chiffre nous avons recommencé plusieurs distillations qui nous ont donné strictement les mêmes résultats.

Il ne peut s'agir là que d'un phénomène de dilution, l'animal ayant la vessie sans doute partiellement remplie d'urine au moment où nous l'avons soumis à l'expérimentation.

Enfin, en soumettant à la distillation :

10 grammes du sang du cœur gauche.

25 grammes de solution concentrée d'acide picrique.

65 grammes d'eau distillée, et recueillant 25 centimètres cubes nous avons trouvé :

2 ^{cc} 5 de distillat.	+	0 ^{cc} 40Cr ² O ⁷ K ²	+	4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= viré fortement
2 ^{cc} 5	—	+ 0 ^{cc} 30Cr ² O ⁷ K ²	+	4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= <i>viré juste</i>
2 ^{cc} 5	—	+ 0 ^{cc} 25Cr ² O ⁷ K ²	+	4 ^{cc} SO ⁴ H ²	= non viré

Ce qui nous donne une concentration de 1 cmc 5 pour 1.000, chiffre en conformité avec ceux obtenus au même moment dans nos expériences précédentes.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

De ce travail il résulte les conclusions suivantes :

1° Il est possible d'utiliser pour le dosage de la paraldéhyde la méthode imaginée pour le dosage de petites quantités d'alcool par M. Nicloux ;

2° L'absorption de la paraldéhyde est extrêmement rapide puisqu'il s'en répartit dans l'organisme plus des deux tiers de la quantité introduite dans l'estomac d'un chien, en moins d'une heure ;

3° La paraldéhyde obéit aux mêmes lois de diffusion homogène que l'alcool, elle se répartit de façons sensiblement égales dans les viscères et dans les liquides physiologiques et nous pouvons écrire avec l'auteur précité :

« Ce passage peut être considéré pour quelques-uns des liquides étudiés, comme un mode d'élimination, et sans nul doute aussi, par le fait même de l'imprégnation active du tissu glandulaire, comme un facteur important de sa nocivité. »

4° La durée de son oxydation intra-organique est courte puisque moins de quinze heures après l'absorption par voie gastrique d'une quantité de paraldéhyde voisinant la dose mortelle il n'est plus possible d'en

caractériser, par les méthodes chimiques, la moindre trace dans le sang.

5° La dose mortelle pour le chien abandonné à ses seuls moyens de défense physiologique correspond sensiblement à 2 gr. 50 par kilogrammes d'animal.

Vu : le président de la thèse

BALTHAZARD

Le Doyen

ROGER

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

APPELL

BIBLIOGRAPHIE

- Dujardin-Beaumetz et Audigé.* — Recherches sur la puissance toxique des alcools. Paris, 1879, p. 185.
- Cervello.* — Archives italiennes de biologie. Turin, 1884, p. 113, VI.
- Albertoni.* — Sur l'effet hypnotique de la paralaldéhyde (Archives italiennes de biologie, n° 2, 1883).
- Brown.* — Sur l'emploi thérapeutique et hypnotique de la paralaldéhyde in Brit. Med. Journal, mai 1883, p. 956.
- Langreuter.* — Des effets de la paralaldéhyde et de l'acétal chez les déments in Neurogisches Central Blatt, 1883, n° 4, p. 335.
- Dujardin-Beaumetz.* — Sur les effets physiologiques et thérapeutiques de la Par. in Bulletin général de thérapeutique, 30 janv. 1884, p. 99.
- Riggi.* — Contributions à l'étude de la paralaldéhyde in Gaz. méd. Ital. Lomb. du Centre, 1884.
- Pouchet (G.).* — Précis de pharmacologie et de matières médicales, 1907, p. 137.
- Richaud.* — Précis de thérapeutique, 1919, p. 653.
- Franz-Erben.* — Vergiftungen : Klinischer, Theil, zweite hälfte, p. 58.
- Mackensie.* — Paraldehyde poisoning (British Medical Journal, 1891, p. 1254).
- Saward.* — The Lancet, 1902, t. II, p. 673.
- Drage.* — The Lancet, 1900, t. II, p. 875.
- Nær.* — Medical Record. New-York, 1891, n° 40, p. 739; 1892, n° 41, p. 195.
- Gordon (Eliot).* — Medical Record, 1892, p. 136.
- Gordon (John).* — Britsh Medical Journal, 1889, p. 515-519.
- Kraft-Ebing.* — Zeitschrift für Therapie, 5-49, 1897.

Yvon. — Bulletin général de Thérapeutique, 30 janvier 1884,
p. 99.

Nicloux (M.). — Recherches expérimentales sur l'élimination
de l'alcool dans l'organisme. Octave Doin, Paris, 1900.

Roques (X.). — Analyse des alcools et des eaux-de-vie.

